

氏名	池 上 信 行
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 授 与 番 号	乙 第 1428 号
学 位 授 与 の 日 付	昭和58年12月31日
学 位 授 与 の 要 件	博士の学位論文提出者（学位規則第5条第2項該当）
学 位 論 文 題 目	Cephalosporin 系抗生物質の痙攣誘発作用について 第1報 Cephalosporin 系抗生物質の脳室内投与による痙攣 誘発作用とその構造－活性相関 第2報 静脈内投与による痙攣誘発作用と抗痙攣薬の抑制作用 について
論 文 審 査 委 員	教授 森 昭胤 教授 大月三郎 教授 庄盛敏廉

学位論文内容の要旨

現在、口腔外科領域でも、cephalosporins は繁用されているが、その化学構造は β -lactam 環を有する 7-aminocephalosporanic acid を基本骨格としている。penicillin G の痙攣誘発作用はその β -lactam 環に起因すると言われているので、cephalosporins にも痙攣誘発作用を示す可能性がある。この可能性の検討と、cephalosporins によって痙攣が惹起された場合にはいかなる抗痙攣薬が有効であるかの解明を目的として本研究を行った。

第1報：ラットの前頭葉皮質、後頭葉皮質、海馬、扁桃核に慢性電極を植えこみ、術後10日以上経過した時点より種々な cephalosporins の脳室内投与を行った。脳波記録と平行して行動についても観察し、痙攣と関係づけられる脳波や行動の異常は、その程度を score して dose-response curve を作成した。対照として使用した penicillin G の場合、10 μ g 投与の全例で spike が皮質脳波に観察され、増量すると spike & wave complex が全誘導部位で記録されると共に種々な痙攣症状も観察された。

penicillin G と同程度か幾分強い痙攣誘発作用を有する cephalosporins には、cefazolin, cefotiam, cephaloridine 及び ceftazole があり、これらはいずれも aminocephalosporanic acid の7位 (R_1) と3位 (R_2) に heterocyclic ring をもち、100 μ g/head 以上の投与により spike & wave complex が反復して出現し、激しい痙攣症状が観察された。cephapirin, cefmetazole, cephalothin のような R_1 また R_2 のいずれか一方のみに heterocyclic ring をもつ抗生物質の痙攣誘発効果は弱く、特に小さい分

子量の R₂をもつ ceftizoxime, cephalixin, cephradine には痙攣誘発作用はほとんど見られなかった。

第2報：脳室内投与により痙攣誘発効果を示した cefazolin, cefotiam, cephaloridine, ceftazole, cephalirin および cefmetazole の200-1,000mg/kgを静注した際、200mg/kgの投与は全く異常を示さなかったが、500mg/kg以上になると前4者では脳波および行動に異常所見を認めた。静注時の痙攣誘発作用は ceftazole が最も強く、次いで cefotiam, cefazolin, cephaloridine の順であった。cefazolin 100μgの脳室内投与により誘発される全身痙攣に対しては、diazepam が最も強く抑制し、次いで phenobarbital が有効であったが、phenytoin の抑制作用は非常に弱かった。

論文審査の結果の要旨

本研究はセファロsporin系抗生物質の痙攣誘発作用を行動的並びに脳波記録により観察し、その構造-活性相関を検討するとともに、ジアゼパムなどの抗痙攣作用を明らかにしたもので、セファロsporin系抗生物質による痙攣発現機構に重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。